

Кыргызстандын саламаттык сактоо
илимий-практикалык журналы
2024, № 2, б. 48-56

Здравоохранение Кыргызстана
научно-практический журнал
2024, № 2, с. 48-56

Health care of Kyrgyzstan
scientific and practical journal
2024, No 2, pp. 48-56

УДК: 616-001.34(616-08-031.84)

Глибенкламиддин мээ жаракаттан кийин мээдеги өзгөрүүлөргө таасири

М. С. Шувалова ¹, Ю. Х-М. Шидаков ², Д. З. Жанузак ²

¹ "Кыргызстан Эл аралык университети" эл аралык медицина мектеби,

² Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университети,

Бишкек, Кыргыз Республикасы

МАКАЛА ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ КОРУТУНДУ

Негизги сөздөр:

Мээче

Мээ

Мээ травмасы

Коррекция

Глибенкламид

Киришүү. Мээнин травматикалык жаракаты мээ бөлүмдөрүнүн микроциркулятордук керебетинин көрүнүктүү ремоделизациясына алып келет. Учурда глибенкламид препаратынын мээнин микроциркуляция системасына оң нейротектордук таасири далиленди. Бирок, глибенкламиддин мээ жаракатындагы Мээче абалына тийгизген таасири начар изилденген тема бойдон калууда.

Изилдөөнүн максаты. Глибенкламиддин мээ травмасынын фонунда мээдеги өзгөрүүлөргө тийгизген таасиринин өзгөчөлүктөрүн билүү.

Материалдар жана методдор. Иш 106 эркек ак келемиштерде жасалган, салмагы 200-250 г. жаныбарлар 2 серияга бөлүнгөн: 1-глибенкламидди колдонбостон, 2-глибенкламидди колдонуу менен. Салыштыруу катары дени сак келемиштерде алынган маалыматтар колдонулган. ТБИ металл салмагы жаныбардын парието-желке аймагына эркин түшүү жолу менен көбөйгөн. ТБИ көбөйгөндөн 1 саат жана 24 саат өткөндөн кийин жаныбарларга микронизацияланган глибенкламид 0,1 мг/кг мя дозасында берилген. 3 күндөн кийин жаныбарлар хлороформду ашыкча дозалоо жолу менен эксперименттен чыгарылды. Кара өлүктүн суспензиясы менен суправиталдык кан сайылган. Мээ Мээче менен баш сөөгүнөн алынган жана гематоксилин-эозин жана Ван-Гизон боюнча боелгон гистологиялык препараттарды даярдоо менен материал алынган. Препараттар протокол жана микрофотография менен бирге 40 (Япония) микроскоп астында изилденген.

Натыйжалар. Глибенкламид менен дарылоонун фонунда баш мээ травмасында мээнин кан тамыр нугу анын звенолорунун люменинин кеңейиши менен мүнөздөлөт, бул препараттын кан тамыр дубалынын эндотелий жана жылмакай булчуң клеткаларынын мембраналарынын каналдарына тийгизген таасири менен байланыштуу. Микроциркулятордук керебеттин капиллярдык звеносунун деңгээлинде тамыр дубалынын көзөнөктүүлүгү жана өткөрүмдүүлүгүнүн жогорулашы жок, цитотоксикалык жана иондук шишик начар. Молекуллярдык катмарда

Адрес для переписки:

Шувалова Мария Сергеевна, 720007,

Кыргызская Республика, ул. Льва Толстого 17а/1.

Международной школы медицины «Международный университет Кыргызстана»,

Тел.: + 996 778477798

E-mail: masha_2012kg@mail.ru

Contacts:

Shuvalova Maria Sergeevna, 720007,

17a/1, Lev Tolstoy str, Bishkek, Kyrgyz Republic

International School of Medicine "International University of Kyrgyzstan",

Phone: +996 778477798

E-mail: masha_2012kg@mail.ru

Для цитирования:

Шувалова М.С., Шидаков Ю.Х-М., Жанузак Д.З. Влияние глибенкламида на изменения мозжечка после черепно-мозговой травмы.

Научно-практический журнал «Здравоохранение Кыргызстана»

2024, № 2, с. 48-56.

doi.10.51350/zdravkg2024.2.6.6.48.56

Citation:

Shuvalova M.S., Shidakov Yu.X-M., Zhanuzakov D.Z. The effect of glibenclamide on changes in the cerebellum after traumatic brain injury. Scientific and practical journal "Health care of Kyrgyzstan" 2024 No.2, p.48-56.

doi.10.51350/zdravkg2024.2.6.6.48.56

себет сымал жана жылдыз сымал клеткалардын концентрациясы азаят, гранулдуу (граниформдуу, жылдыз сымал, шпиндель сымал) – көбөйөт, ганглионардык (пириформдуу) – баштапкы маалыматтарга карата өзгөрбөйт.

Жыйынтыгы. Глибенкламид толугу менен эскертпейт, бирок мээ травмасынан кийин Нейрондук ремоделизациянын жана мээ кабыгынын нейроглиасынын деңгээлин кыйла төмөндөтөт.

Влияние глибенкламида на изменения мозжечка после черепно-мозговой травмы

М. С. Шувалова ¹, Ю. Х-М. Шидаков ², Д. З. Жанузаков ²

¹ Международная школа медицины «Международный университет Кыргызстана»,

² Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина,

Бишкек, Кыргызская Республика

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова:

Мозжечок
Головной мозг
Черепно-мозговая травма
Коррекция
Глибенкламид

Введение. Черепно-мозговая травма приводит к выраженному ремоделированию микроциркуляторного русла отделов головного мозга. В настоящее время доказан позитивный нейропротективный эффект препарата глибенкламид на систему микроциркуляции головного мозга. Однако действие глибенкламида на состояние мозжечка при черепно-мозговой травме остается малоизученной темой.

Цель исследования – Выяснить особенности влияния глибенкламида на изменения мозжечка на фоне черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы. Работа выполнена на 106 белых крысах-самцах весом 200-250 г. Животные были разделены на 2 серии: 1-ая без применения глибенкламида, 2-ая с применением глибенкламида. В качестве сопоставления использованы данные, полученные на здоровых крысах. ЧМТ воспроизводилась путем свободного падения металлического груза на теменно-затылочную область животного. Через 1 час и через 24 часа после воспроизведения ЧМТ животным вводили микронизированный глибенкламид в дозе 0,1 мг/кг per os. Через 3-е суток животных выводили из эксперимента путем передозировки хлороформа. Суправитально кровеносные инъекции вводили взвесью черной туши. Мозг с мозжечком изымался из черепа и производился забор материала с последующим изготовлением гистологических препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон. Препараты исследовались под микроскопом Olympus B×40 (Япония) с одновременным протоколированием и микрофотографированием.

Результаты. Сосудистое русло мозжечка при черепно-мозговой травме на фоне лечения глибенкламидом характеризуется расширением просвета его звеньев, что связано с действием препарата на каналы мембран эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. На уровне капиллярного звена МЦР отсутствует порозность и повышенная проницаемости сосудистой стенки, цитотоксический и ионный отеки слабо выражены. Концентрация корзинчатых и звездчатых клеток в молекулярном слое уменьшается, в зернистом (зерновидных, звездчатых, веретеновидных) – нарастает, в ганглионарном (грушевидных) – не изменяется по отношению к исходным данным.

Выводы. Глибенкламид полностью не предупреждает, но значительно снижает степень ремоделирования нейронов и нейроглии коры мозжечка после черепно-мозговой травмы.

The effect of glibenclamide on changes in the cerebellum after traumatic brain injury

M.S. Shuvalova ¹, Yu.H-M. Shidakov ², D.Z. Zhanuzakov ²

¹ International School of Medicine "International University of Kyrgyzstan",

² Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Yeltsin
Bishkek, Kyrgyz Republic

ARTICLE INFO

Key words:

Cerebellum
Brain
Traumatic brain injury
Correction
Glibenclamide

ABSTRACT

Introduction. Traumatic brain injury leads to a pronounced remodeling of the microcirculatory bed of the brain. Currently, the positive neuroprotective effect of the drug glibenclamide on the microcirculation system of the brain has been proven. However, the effect of glibenclamide on the condition of the cerebellum in traumatic brain injury remains a little-studied topic.

The aim of the study was to find out the peculiarities of the effect of glibenclamide on changes in the cerebellum against the background of traumatic brain injury.

Materials and methods. The work was performed on 106 white male rats weighing 200-250 g. The animals were divided into 2 series: 1st without the use of glibenclamide, 2nd with the use of glibenclamide. The data obtained in healthy rats were used as a comparison. TBI was reproduced by free fall of a metal weight on the parietal-occipital region of the animal. After 1 hour and 24 hours after TBI reproduction, the animals were injected with micronized glibenclamide at a dose of 0.1 mg / kg per os. After 3 days, the animals were removed from the experiment by overdosing on chloroform. Supravivally, the blood vessels were injected with a suspension of black ink. The cerebellar brain was removed from the skull and the material was taken, followed by the manufacture of histological preparations stained with hematoxylin-eosin and Van Gieson. The preparations were examined under an Olympus B×40 microscope (Japan) with simultaneous logging and microphotography.

Results. The cerebellar vascular bed in traumatic brain injury during treatment with glibenclamide is characterized by an expansion of the lumen of its links, which is associated with the effect of the drug on the membrane channels of endothelial and smooth muscle cells of the vascular wall. At the level of the capillary link of the MCR, there is no porosity and increased permeability of the vascular wall, cytotoxic and ionic edema are poorly expressed. The concentration of basket and stellate cells in the molecular layer decreases, in the granular (granular, stellate, fusiform) it increases, in the ganglion (pear-shaped) it does not change relative to the initial data.

Conclusions. Glibenclamide does not completely prevent, but significantly reduces the degree of remodeling of neurons and neuroglia of the cerebellar cortex after traumatic brain injury.

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – бич современного общества. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно ЧМТ получают 10 млн человек, а погибают до 2 млн человек. Такие высокие показатели связаны в первую очередь с ремоделированием микроциркуляторного русла структур головного мозга. ЧМТ вызывает достоверные изменения капиллярного русла, нейроглиального соотношения, морфометрической и текториальной

характеристик нейронов головного мозга [1-8], что приводит к изменению поведенческих реакций организма, локомоции и координации движений. Последние свойства обеспечиваются поддержанием адекватным кровоснабжением мозжечка. Мозжечок, как один из отделов заднего мозга принимает участие в координации движений, регуляции мышечного тонуса, сохранении позы и равновесия тела [8-10]. ЧМТ приводит к гипертрофии и одновременной гиперплазии корзинчатых нейронов молекулярного слоя мозжечка, эктопии грушевидных нейронов

и миграции нейронов зернистого слоя [11].

Естественным образом встает вопрос о возможности лечения и профилактики этих изменений. На сегодняшний день установлено [3-7], что ингибитор сульфаниламочевин-1 глибенкламид путем активации TRPM-4 каналов оказывает благотворное влияние на сосудистое сплетение и микроциркуляторное русло коры головного мозга после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Однако в литературе крайне мало сведений о влиянии глибенкламида на мозжечок.

Поэтому целью настоящего сообщения является обсуждение результатов исследования влияния глибенкламида на изменения мозжечка на фоне ЧМТ.

Материалы и методы

Работа выполнена на 106 белых беспородных лабораторных крысах-самцах весом 200-250 г в соответствии правилам лабораторной практики, утвержденной приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708 Н «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при НПО «Профилактическая медицина» МЗ КР, в разрезе проекта 2.3.3 «Горная травматология: лечение, профилактика осложнений» по программе развития КРСУ, утвержденной Министерством науки и образования Российской Федерации.

Животные с ЧМТ были разделены на 2 серии: 1-ая без применения глибенкламида, 2-ая с применением глибенкламида. В качестве сопоставления использованы данные, полученные на здоровых крысах. ЧМТ наносилась путем падения металлического груза за массой 68 г на теменно-затылочную область с высоты 90 см. Энергия воздействия составляла 0,6 Дж. Через 1 час и повторно через 24 часа после воспроизведения ЧМТ животным вводили микронизированный глибенкламид в дозе 0,1 мг/кг *per os* [5], который обладает оптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Через 3-е суток животных выводили из эксперимента путем передозировки хлороформа. Суправитально кровеносные инъекции вводили взвесью черной туши в 10%-м растворе нейтрального формалина в соотношении 1:4 через брюшную аорту. Голова отсекалась от тела, мягкие ткани с нее удалялись и оголенный череп помещался на 3 дня в 10% нейтральный раствор формалина. Затем мозг с мозжечком изымался из черепа и производился забор материала с последующим изготовлением просветленных и гистологических препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон. Просветленные и гистологические препараты исследовались под микроскопом Olympus Bx40 (Япония). Одновременно проводилось протоколирование результатов и микрофотографирование цифровым фотоаппаратом, сопряжен-

ным с оптической системой микроскопа и компьютером. Морфометрию проводили с помощью приложения для измерения микроскопических объектов TopView. Статистическая обработка цифрового материала проводилась в программе SPSS 16.0.

Результаты и обсуждение

Ранее нами установлено снижение локомоторной активности крыс после ЧМТ на 67%, а силы скелетной мускулатуры – на 43% [6]. Видимо такое снижение тонуса скелетной мускулатуры, к которой относятся и жевательные мышцы, является одной из причин ограничения движения нижней челюсти у больных, перенесших ЧМТ. Учитывая, что работоспособность – это способность системы решать поставленную задачу за определенное время [10,11], нарушение акта жевания во время употребления пищи, ЧМТ приобретает серьезную проблему в стоматологии.

На месте приложения удара падающего груза наблюдается кровоизлияние под кожей, в губчатом веществе теменных и затылочных костей, под твердой и мягкой оболочками головного мозга, а также по ходу борозд коры мозжечка, которое является одним из ведущих причин вторичной травмы ЦНС. Это проявляется генерализованным спазмом мелких артериальных ветвей и артериол кровеносного русла мозжечка, что приводит к ишемии органа. В ответ разворачивается каскад приспособительных, компенсаторных и патологических реакций. Прежде всего, как при любой гипоксии нарушается синтез АТФ [12]. Истощение резервов АТФ отражается на работе SUR1-регулируемых каналов клеточных мембран SUR1-Kir6.2 (KATP) и SUR1-TRPM4 (SUR1-NCsa-ATP). При нарушении функции SUR1-Kir6.2 «эксайтотоксичность специфична для нейронов, тогда как механизм, опосредованный каналом SUR1-TRPM4 вовлекает все члены нейроваскулярного блока, включая нейроны, астроциты, олигодендроциты и эндотелиальные клетки» [13]. Нарушение функции SUR1-Kir6.2 и SUR1-TRPM4 сопровождается последовательным развитием в мозжечке цитотоксического, ионного, вазогенного отеков и геморрагической конверсии (рис.1).

Патогенез цитотоксического отека по современным представлениям [12-14] таков: «пока имеется достаточное количество АТФ оба SUR1-регулируемых канала – селективный и неселективный, остаются закрытыми» [12]. «Отказ энергозависимых механизмов (в первую очередь Na-K+ аденозинтрифосфатазы (АТФазы), которые поддерживают нормальные физиологические ионные градиенты через клеточные мембраны, вызывает термодинамически управляемый аномальный ионный поток через каналы и вторичные активные транспортеры. В частности, внеклеточный Na+ стекает вниз по градиенту

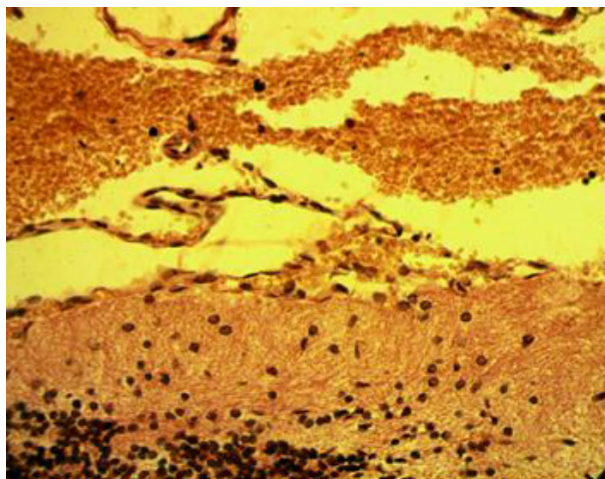


Рисунок 1. Отек и геморрагическая конверсия в веществе мозжечка (гематоксилин-эозин, × 400).
Figure 1. Edema and hemorrhagic conversion in cerebellar matter (hematoxylin-eosin, × 400).

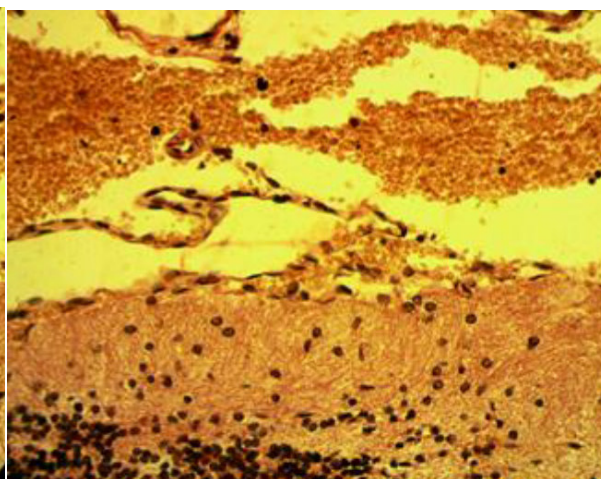


Рисунок 2. Геморрагическая конверсия в мозжечке (гематоксилин-эозин, × 400).
Figure 2. Hemorrhagic conversion in the cerebellum (hematoxylin-eosin, × 400).

своей концентрации во внутриклеточный компартмент. Это движение создает онкотическое давление, которое направляет воду в клетки через аквапорины и другие пути, приводя к набуханию и обескровливанию мембран нейронов, глиальных и эндотелиальных клеток, что характерно для цитотоксического отека [14].

Далее ионный поток Na^+ в клетки истощает его концентрацию во внеклеточном пространстве. Усиливается градиент Na^+ между внутрисосудистым и внеклеточным пространствами, которым управляет поток Na^+ через гематоэнцефалический барьер. Поток Na^+ обеспечивает электрохимический привод для Cl^- и онкотический – для воды, что приводит к ионному отеку.

По мере усиления цитотоксического и ионного отеков функция гематоэнцефалического барьера ослабевает, что приводит к вазогенному отеку, когда в паренхиме мозжечка накапливаются макромолекулы, ионы и вода.

Наконец, разрушение гематоэнцефалического барьера с повреждением капиллярной стенки приводит к геморрагической конверсии (рис.2).

Для ЧМТ характерна эктопия (миграция) клеток из одного слоя коры мозжечка в другой (рис.3), на что обращали внимание и другие исследователи [4,5,6]. Однако механизм и биологическое значение данного феномена остаются не выясненными.

Известно, что из боковых желудочков мозга спинномозговая жидкость (СМЖ) течет в третий, четвертый желудочки, а затем в спинномозговое и субарахноидальное пространство. При этом пространственные градиенты белков СМЖ отражаются на поведении различных популяций клеток вплоть до микроглии [15]. Из одного отдела в другой отдел головного мозга взрослого человека. Учитывая обильное омывание мозжечка СМЖ, такой же меха-

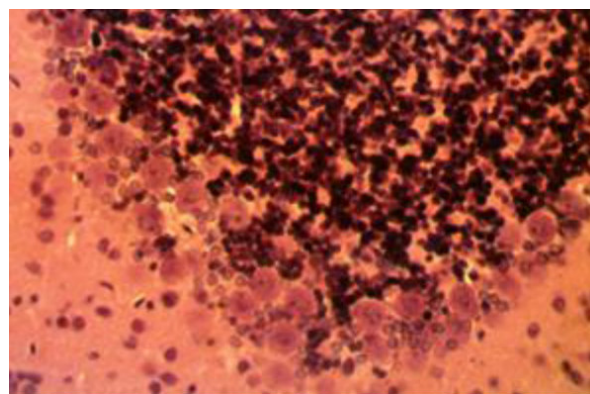


Рисунок 3. Гиперплазия грушевидных клеток с эктопией в зернистый слой (гематоксилин-эозин, ×400).
Figure 3. Hyperplasia of pear-shaped cells with ectopia into a granular layer (hematoxylin-eosin, ×400).

низм можно полагать, присутствует при эктопии (миграции) клеток в коре мозжечка. В то же время биологическое значение его остается не ясным.

По состоянию клеток коры мозжечка при ЧМТ их можно подразделить на здоровые – гипертрофированные, большие – дистрофичные, гибнущие – с исчезающим ядром, как стадии одного процесса – адаптацией в его начале и патологией – в конце.

Нормохромные гипертрофированные нейроны с крупным ядром на наш взгляд являются проявлением адаптивной гиперфункции субклеточных оргanelл. Если субклеточные структуры при этом подвергаются регенерации, то сами нейроны – гипертрофии. Механизм этого явления (феномена) можно, видимо интерпретировать появлением в СМЖ ряда факторов роста. Например, таких как фактор роста нервов [16], нейротрофический фактор мозга [17], глиальный нейтрофический фактор [18], фактор рос

та эндотелия сосудов [19] под действием который в ответ на циркуляторную гипоксию при ЧМТ вызывается нейро- и ангиогенез [16-19].

Больные нейроны, независимо от их локализации в коре мозжечка характеризуются меньшим размером, не ровным очертанием, нечеткой границей между ядром и нейроплазмой. Биологическая надежность функционирующих субклеточных структур и физиологические их резервы снижены, но не исчерпаны. Надо полагать, что дистрофические изменения в этих нейронах имеют обратимый характер. При создании благоприятных условий больные нейроны способны выздороветь.

Гибнущие, агонирующие нейроны лишены ядра, частично целостности клеточной мембраны и располагаются они в зонах разрушения гематоэнцефалического барьера и геморрагической конверсии. Под микроскопом они выглядят в виде полутени или тени. По существу, это ни что иное, как случайная гибель нейронов в отличие от апоптоза.

Во всем мире идет активный поиск средств борьбы с отеком мозга после ЧМТ. Одним из таких средств является представитель второго поколения производных сульфаниламочевин – глибенкламид, который с 1969 года широко применяется для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2). В последние 20 лет в эксперименте и частично в клинической практике ведутся исследования о возможности применения глибенкламида с целью профилактики отека головного мозга после инсульта и ЧМТ [19]. Результаты этих исследований позволили вскрыть механизмы действия препарата на молекулярно-рецепторном уровне.

Мишенью глибенкламида при лечении СД2 являются АТФ-зависимые калиевые каналы, выполняющие роль регулятора потенциала мембраны β -клеток поджелудочной железы. АТФ-зависимые калиевые каналы (К-АТФ каналы) представляют собой гетеро-октамерный комплекс, состоящий из двух типов субъединиц. В поджелудочной железе – это субъединица, формирующая калиевый канал, Kir6.2 и субъединицы SUR1, представляющая собой рецептор сульфаниламочевин. В результате формируется АТФ-зависимый селективный калиевый канал КАТФ (SUR1-Kir6.2), состоящий из четырех SUR1 и четырех субъединиц Kir6.2. Глибенкламид связывается с SUR1 субъединицей КАТФ каналов мембраны β -клеток поджелудочной железы, что вызывает их закрытие. Вследствие этого внутриклеточная концентрация калия повышается, мембрана β -клеток деполяризуется. В ответ на это открываются кальциевые каналы. Повышение концентрации внутриклеточного кальция стимулирует миграцию и экзоцитоз гранул инсулина [20-25].

В головном мозге SUR1 кодируется ABCC8 и является регуляторной субъединицей для двух разных ионных каналов [13]. В нейронах и микроглии SUR1

с АТФ-чувствительным K^+ -каналом Kir6.2 образует КАТФ (SUR1-Kir6.2) каналы. Во всех членах нейроваскулярного блока SUR1 «коассоциируется с АТФ- и кальций чувствительным катионным каналом, транзитным рецепторным потенциалом мелостатина 4 (TRPM4), с которым он образует каналы SUR1-TRPM4» [13]. Установлено, что открытие КАТФ-каналов гиперполяризует, а открытие каналов SUR1-TRPM4 – деполяризует клетку [24-27]. То и другое изначально имеет защитное значение. Однако если не контролировать этот процесс, то их открытие приведет к цитотоксическому отеку и гибели клеток. При этом основным молекулярным механизмом «случайной некротической гибели клеток в ЦНС считается активация канала SUR1-TRPM4. В тоже время очень важно, что SUR1-TRPM конститутивно не экспрессируется в ЦНС, его экспрессия и ассоциация субъединиц инициируется ишемией головного мозга или ЧМТ. Следовательно, глибенкламид во всех составляющих нейроваскулярного блока в норме не проявляет свое действие.

При патологических состояниях ЦНС SUR1-TRPM4 образуется *de novo*, и глибенкламид связывается с SUR1 наномолярным или субнаномолярным средством и ингибирует активность канала SUR1-TRPM4. Длительность закрытого состояния канала увеличивается, но при этом время пребывания канала в открытом состоянии и его проводимость сохраняются. В результате глибенкламид уменьшает отек головного мозга и скорость геморрагической конверсии после инсульта и ЧМТ.

Среди публикаций, посвященных нейропротекции глибенкламидом нет сведений о действии препарата на ремоделирование мозжечка после ЧМТ. По нашим данным одним из проявлений действия глибенкламида при ЧМТ является снижение либо устранение дисфункции макро- и микроциркуляторных подсистем кровеносного русла мозжечка. Так, если после ЧМТ без применения глибенкламида наблюдается генерализованный спазм мелких артериальных ветвей и артериол мозжечка, то на фоне применения препарата этого не отмечается (рис.4).

Напротив, сосудистое русло характеризуется расширением просвета его звеньев. Вполне возможно механизм такой реакции кровеносных сосудов связан с действием глибенкламида на каналы мембран эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, состоящих из Kir6.1 и SUR2 β субъединиц. Известно, что при гипоксии нарушается синтез NO в эндотелиальных клетках с последующей констрикцией артериол и развитием артериальной гипертензии. Вследствие избегания спазма мелких артериальных ветвей и артериол под действием глибенкламида, следовательно, и гипоксии, синтез NO в эндотелиальных клетках восстанавливается и спазма МЦР не отмечается. На уровне капиллярного звена МЦР порозности и повышенной проницаемо-

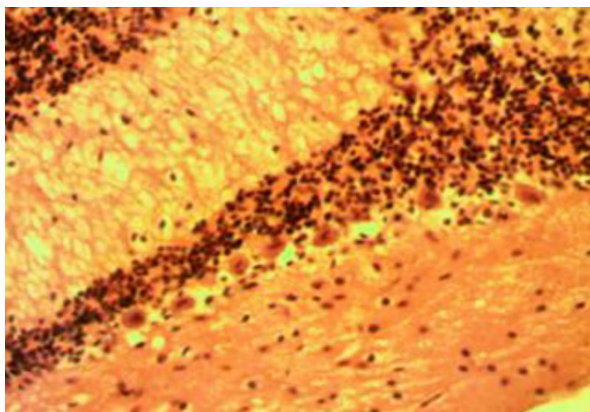


Рисунок 4. Мозжечок крыс после ЧМТ на фоне коррекции глибенкламидом (гематоксилин-эозин, $\times 400$).

Figure 4. Cerebellum of rats after TBI on the background of glibenclamide correction (hematoxylin-eosin, $\times 400$).

сти сосудистой стенки нет, о чем свидетельствует отсутствие вазогенного отека и геморрагической конверсии, а цитотоксический и ионный отеки слабо выражены. Здесь свою роль видимо играет ингибирование глибенкламидом SUR1-TRPM4 каналов всего нейроваскулярного комплекса. Не удается обнаружить микроангиопатий и криблюр вокруг МЦР, которые после ЧМТ без применения глибенкламида достаточно выражены. Кроме того, после ЧМТ без применения глибенкламида в мозжечке встречаются очажки нейровоспаления, которые отсутствуют при коррекции препаратом.

Механизм противовоспалительного эффекта глибенкламида при ЧМТ и инсульте головного мозга не совсем ясен. По одной версии [25,26] противовоспалительный эффект частично детерминирован активацией фагоцитарной роли микроглии вследствие ингибирования канала KATP (SUR1-Kir6.2). Обычно при ЧМТ эти каналы раскрываются, что приводит к отеку микроглии, который под действием препарата не развивается. По другой версии противовоспалительный эффект глибенкламида опосредуется путем ограничения повреждения сосудистых сплетений головного мозга. Не поврежденные сосудистые сплетения головного мозга продуцируют достаточное количество соответствующего качества СМЖ с которой переносятся активные противовоспалительные вещества [14]. Играет роль и то, что трех-четырёхкратная смена СМЖ в течение суток, которая выступает своеобразной «раковинной», очищающей головной мозг и мозжечок от продуктов распада веществ, появившихся в полости черепа после ЧМТ.

Наряду с изложенным общим, имеются характерные для отдельных слоев коры мозжечка отличия в благотворном влиянии глибенкламида на последствия ЧМТ. Концентрация клеток (корзинчатых и звездчатых) в молекулярном слое уменьшается, в

зернистом (зерновидных, звездчатых, веретеновидных) – нарастает, в ганглионарном (грушевидных) – не изменяется по отношению к исходным данным. Следовательно, тормозные нервные импульсы, передающиеся от корзинчатых и звездчатых нейронов молекулярного слоя на дендриты и тела грушевидных клеток Пуркинье ослабевают. Напротив, возбуждающие нервные импульсы, поступающие от клеточной популяции зернистого слоя, усиливаются. Это приводит к нарастанию ингибирующего влияния грушевидных нейронов на глубокие ядра мозжечка.

Грушевидные клетки Пуркинье – особые нейроны, обеспечивающие функционирование мозжечка. Их аксоны иннервируют глубокие ядра мозжечка. В виде нейротрансмиттера они используют гамма-аминомасляную кислоту и оказывают ингибирующую иннервацию. Поэтому усиление возбуждающих нервных импульсов со стороны клеток зернистого слоя на грушевидные нейроны после ЧМТ на фоне применения глибенкламида имеет приспособительное значение.

Об этом свидетельствуют результаты наших предыдущих исследований [3], показавшие благотворное действие глибенкламида после ЧМТ на двигательную, поведенческую, психоэмоциональную активность животных.

При ЧМТ роль грушевидных нейронов не ограничивается передачей ингибирующего нервного импульса глубоким ядрам мозжечка. Они вырабатывают Sonic hedgehog (Shh) и выделяют его в СМЖ [26-28]. У эмбриона Sonic hedgehog действует паракринно и участвует в разрастании мозжечка. У взрослого организма – сигнализирует непосредственно перитцитами о патологических состояниях, тем самым способствует росту сосудистого компонента сосудистых сплетений головного мозга и микроциркуляторного русла ЦНС. Shh также синтезируется сосудистым сплетением IV желудочка головного мозга в СМЖ [29, 30] в качестве ключевого митогена для пролиферации предшественников мозжечковых гранул и развития ССГМ. Таким образом, глибенкламид, предохраняя от поврежденных сосудистое сплетение IV желудочка головного мозга и грушевидные нейроны коры мозжечка при ЧМТ, оказывает общее благотворное действие на нейро- и ангиогенез в центральной нервной системе.

Глибенкламид при ЧМТ стимулирует активность глиальных элементов ЦНС. Активированные волокнистые астроциты при ЧМТ в высокогорье своими отростками образуют кольцевидное окружение вокруг капилляров и аксонов нейронов головного мозга [3]. Имея в виду, что в норме отростки волокнистых астроцитов образуют перикапиллярные ножки, которые охватывают сосуды с целью переноса нутриентов от капилляра до нейрона [31], то активацию нейроглии при ЧМТ под действием глибенкламида

можно считать защитно-приспособительным явлением. Однако механизм посредством которого препарат активизирует нейроглию до конца не раскрыт. Гипотетически можно представить следующую цепь событий: глибенкламид способствует экзоцитозу инсулина β -клетками поджелудочной железы, который в комплексе с инсулиноподобным фактором роста (IGFs) СМЖ активизирует нейроглию. По крайней мере установлено, что на протяжении всей взрослой жизни секреция инсулиноподобного фактора роста может стимулироваться ЧМТ. При этом IGFs может содействовать стимуляции нейрогенеза и нейропротекции [32].

Выводы

1. Черепно-мозговая травма в результате удара металлического груза весом 68 г с высоты 90 см на теменно-затылочную область головы крысы вызывает генерализованный спазм мелких артериальных ветвей и артериол, приводит к модуляции микроциркуляторного русла мозжечка, а также формированию эпидуральных и/или субдуральных гематом.

2. Генерализованный спазм мелких артериальных ветвей и артериол сопровождается с признаками цитотоксического ионного, вазогенного отеков и геморрагической конверсией, на фоне которых отмечается уменьшение концентрации корзинчатых и звездчатых нейронов в молекулярном, увеличение концентрации зерновидных и больших звездчатых нейронов в зернистом без изменений количества грушевидных нейронов в ганглионарном слое коры мозжечка.

3. Грушевидные нейроны характеризуются наличием здоровых, больных и агонирующих (клеток-теней) экземпляров, а также эктопией в сторону молекулярного слоя коры мозжечка.

4. Глибенкламид полностью не предупреждает, но значительно снижает степень ремоделирования нейронов и нейроглии коры мозжечка после черепно-мозговой травмы.

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Simard J.M., Geng Z., Woo S.K., Ivanova S., Tosun C., Melnichenko L., Gerzanich V. Glibenclamide reduces inflammation, vasogenic edema, and caspase-3 activation after subarachnoid hemorrhage // *J. Cereb. BloodFlowMetab.* 2009; 29: 317–330.
2. Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nature Medicine*. Vol. 12, no. 4, pp. 433–440, 2006.
3. Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V., Bhatta S., Ivanova S., Melnitchenko L. et al. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nat Med*. 2006;12:433–440.
4. Simard J.M., Kent T.A., Chen M., Tarasov K.V., Gerzanich V.(2007). Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications // *Lancet Neurol*. 6, 258–268.
5. Шувалова М.С., Шидаков Ю.Х.-М., Жанузаков Д.З., Мамытова А.Б. Черепно-мозговая травма и горы / М.С. Шувалова, Ю.Х.-М. Шидаков, Д.З. Жанузаков, А.Б. Мамытова // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7. № 9. – С. 360-374.
6. Шувалова М.С., Шидаков Ю.Х.-М., Жанузаков Д.З. Влияние модели разового вахтового труда в высокогорье на поведение и структурную организацию мозжечка/ М.С. Шувалова, Ю.Х.-М. Шидаков, Д.З. Жанузаков// *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7. № 9. – С. 375-381.
7. Шувалова М.С. Сосудистое сплетение и микроциркуляция головного мозга при церебральных нарушениях в высокогорье/М.С. Шувалова// *Изд-во КРСУ*. – 226 с.
8. Егорова М. В., Шубина О.С. Нейроглиальное соотношение в слое клеток грушевидных нейроцитов коры мозжечка после интоксикации свинцом и черепно-мозговой травмы.
9. Шубина О.Е., Егорова М.В. Морфометрическое состояние нейронов коры полушарий мозжечка белых крыс при черепно-мозговой травме//*Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. – 20216. Вып.18 № 9. – с.95-100.
10. Шубина О.С., Егорова М.В. Морфологическая характеристика коры мозжечка белых крыс при экспериментальной травме//*Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. –2016. Вып.18 №6. – с.99-102.
11. Шидаков Ю.Х.-М., Жанузаков Д.З., Шувалова М.С. Ремоделирование мозжечка после черепно-мозговой травмы в высокогорье // *Вестник ВолГМУ*. Т. 19, № 3. 2022. – с. 141-149.
12. Царенко, С.В. Глибенкламид – перспективное средство профилактики и лечения отека головного мозга [Текст] / С.В. Царенко, А.М. Дзядзько, С.С. Рыбалко // *Вопросы нейрохирургии*. – 2017. – № 3. – С. 88–93.
13. Simard, J.M., Sheth, K.N., Kimberly, W.T., Stern, B., Del Zoppo, G.J., Jacobson, S., Gerzanich, V. Glibenclamide in cerebral ischemia and stroke // *Neurocritical care*, 20(2), (2014). 319–333.
14. Khanna A., Walcott B.P, Kahle K.T, Simard J.M.Effect of glibenclamide on the prevention of secondary brain injury following ischemic stroke in humans // *Neurosurgical Focus* 36 (1), E11.
15. New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain. Sawamoto K, Wichterle H, Gonzalez-Perez O, Cholfin JA, Yamada M, Spassky N, Murcia NS, Garcia-Verdugo JM, Marin O, Rubenstein JL, Tessier-Lavigne M, Okano H, Alvarez-Buylla A. *Science*. 2006 Feb 3; 311(5761): 629-32. doi: 10.1126/science.1119133.
16. Patterson S.L, Grady M.S, Bothwell M. Nerve growth factor and a fibroblast growth factor-like neurotrophic activity in cerebrospinal fluid of brain injured human patients. *Brain Res*.1993 Mar 5; 605(1):43-9.doi:10.1016/0006-8993(93) 91354-u. PMID: 8467388.
17. Yang K, Perez-Polo JR, Mu XS, Yan HQ, Xue JJ, Iwamoto Y, Liu SJ, Dixon CE, Hayes RL. Increased expression of

- brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 mRNA in rat brain after cortical impact injury. *J Neurosci Res.* 1996 Apr 15;44(2):157-64. doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19960415)44:2<157::AID-JNR8>3.0.CO;2-C. PMID: 8723224.
18. Cheng, Q Di Liberto, V Caniglia, G Mudo, G. Time-course of GDNF and its receptor expression after brain injury in the rat. *Neurosci Lett.* 2008 Jul 4;439(1):24-9. Epub 2008 May 1. RGD ID:2324932.
 19. Shore PM, Jackson EK, Wisniewski SR, Clark RS, Adelson PD, Kochanek PM. Vascular endothelial growth factor is increased in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury in infants and children. *Neurosurgery.* 2004;54:605–611. discussion 611-602.
 20. Seino S., Shibasaki T., Minami K. Pancreatic beta-cell signaling: toward better understanding of diabetes and its treatment // *Proc. Jpn. Acad. Ser B Phys Biol.* Sept. 2010 86 № 6 563–577.
 21. Simard, J.M., Sheth, K.N., Kimberly, W.T., Stern, B., Del Zoppo, G.J., Jacobson, S., Gerzanich, V. Glibenclamide in cerebral ischemia and stroke // *Neurocritical care*, 20(2), (2014). 319–333.
 22. Simard J.M., Woo S.K., Gerzanich V. Transient receptor potential melastatin 4 and cell death // *Pflugers Arch.* 2012; 464:573–82.
 23. Simard J.M., Woo S.K., Schwartzbauer G.T., Gerzanich V. Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: a focused review // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 32, no. 9, pp. 1699–1717, 2012.
 24. Ortega F.J., Gimeno-Bayon J., Espinosa-Parrilla J.F., Carasco J.L., Batlle M., Pugliese M., Mahy N., Rodriguez M. J. ATP-dependent potassium channel blockade strengthens microglial neuroprotection after hypoxia-ischemia in rats // *Exp. Neurol.* 2012;235:282–296.
 25. Ortega F.J., Jolkkonen J., Mahy N., Rodriguez M.J. Glibenclamide enhances neurogenesis and improves long-term functional recovery after transient focal cerebral ischemia // *J. Cereb. BloodFlowMetab.* 2013; 33:356–364.
 26. Dahmane N, Ruiz i Altaba A. Sonic hedgehog regulates the growth and patterning of the cerebellum. *Development.* 1999;126(14):3089–100.
 27. Wallace VA. Purkinje-cell-derived Sonic hedgehog regulates granule neuron precursor cell proliferation in the developing mouse cerebellum. *Curr Biol.* 1999;9(8):445–8.
 28. Wechsler-Reya RJ, Scott MP. Control of neuronal precursor proliferation in the cerebellum by Sonic Hedgehog. *Neuron.* 1999;22(1):103–14.
 29. Huang X, Ketova T, Fleming JT, Wang H, Dey SK, Litingtung Y, Chiang C. Sonic hedgehog signaling regulates a novel epithelial progenitor domain of the hindbrain choroid plexus. *Development.* 2009;136(15):2535–43.
 30. Nielsen CM, Dymecki SM. Sonic hedgehog is required for vascular outgrowth in the hindbrain choroid plexus. *Dev Biol.* 2010;340(2):430–7.
 31. Бабиянц, А.Я. Мозговое кровообращение, физиологические аспекты и современные методы исследования / А. Я. Бабиянц, Я.А. Хананашвили // *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* – 2018. – № 3. – С. 46–54.
 32. Walter HJ, Berry M, Hill DJ, Cwyfan-Hughes S, Holly J M, Logan A. Distinct sites of insulin-like growth factor (IGF)-II expression and localization in lesioned rat brain: possible roles of IGF binding proteins (IGFBPs) in the mediation of IGF-II activity. *Endocrinology.* 1999;140(1):52 0–32.

Авторы:

Шувалова Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии Международной школы медицины «Международный университет Кыргызстана», Бишкек, Кыргызская Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2295-090X>

Шидаков Юсуф Хаджи-Махмудович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментального моделирования патологических процессов Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2779-5574>

Жанузак Дастан Замирович, аспирант кафедры хирургической стоматологии Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6948-8265>

Authors:

Shuvalova Maria Sergeevna, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Therapy, International School of Medicine "International University of Kyrgyzstan", Bishkek, Kyrgyz Republic
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2295-090X>

Shidakov Yusuf Hadji-Makhmudovich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Experimental Modeling of Pathological Processes at the Kyrgyz-Russian Slavic University named after. B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2779-5574>

Zhanuzakov Dastan Zamirovich, graduate student of the Department of Surgical Dentistry of the Kyrgyz-Russian Slavic University named after. B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6948-8265>

Поступила в редакцию 15.04.2024
Принята к печати 10.05.2024

Received 15.04.2024
Accepted 10.05.2024